VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

Phytochemistry, 1974, Vol. 13, pp. 1969 to 1974. Pergamon Press. Printed in England.

ALCALOÏDES DU *PANDACA OCHRASCENS*

J. M. PANAS, B. RICHARD, C. SIGAUT, M.-M. DEBRAY*, L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN

Faculté de Pharmacie, E.R.A. au C.N.R.S. no. 319, 51 rue Cognacq-Jay 51096 Reims Cedex, France

(*Reçu le 8 janvier 1974*)

Key Word Index—*Pandaca ochrascens*, Apocynaceae; 19-hydroxyl alkaloids type *Iboga*; détermination absolute configuration of C_{19} by RMN and ΔM_D.

Abstract—From leaves and root bark of *Pandaca ochrascens* ten alkaloids were isolated: apparicine, akuammicine, dehydro-19,20 condylocarpine, akuammidine, epi-16 dehydro-14,15 vincamine, ibogaine, iboluteine, ibogaline and also two new alkaloids, epi-19 ibogaine or (19R) 19-hydroxyibogaine and epi-19 iboxygaline or (19R) 19-hydroxyibogaline. The absolute configuration at C_{19} of these new alkaloids and other alkaloids hydroxylated on 19 of the *Iboga* type is discussed.

Résumé—Des feuilles et écorces de racine du *Pandaca ochrascens* ont été isolés dix alcaloïdes: apparicine, akuammicine, déhydro-19,20 condylocarpine, akuammidine, épi-16 déhydro-14,15 vincamine, ibogaïne, iboluteïne, ibogaline ainsi que deux alcaloïdes nouveaux, épi-19 iboxygaïne ou (19R) hydroxy-19 ibogaïne, et épi-19 iboxygaline ou (19R) hydroxy-19 ibogaline. La configuration absolue du C_{19} de ces deux derniers nouveaux alcaloïdes et d'autres alcaloïdes hydroxylés en 19 du type *Iboga* est discutée.

INTRODUCTION

A LA SUITE d'une mise au point chimiotaxinomique sur le genre *Tabernaemontana*[1] nous avons antérieurement publié une note sur l'étude préliminaire de cinq espèces malgaches de ce genre botanique.[2] Mais depuis, Markgraf a révisé les *Tabernaemontana* malgaches et les classe à présent dans le genre *Pandaca*[3] si bien que les cinq espèces antérieurement étudiées doivent être ainsi désignées: *P. eusepaloïdes* Mgf. (= *T. sp.* réf 254 H.J.); *P. calcarea* (Pichon) Mgf. (= *T. sp.* ref 255 H.J.); *P. crassifolia* (Pichon) Mgf. (= *T. crassifolia* (Pichon); *P. retusa* (Lam.) Mgf. (= *T. retusa* Pichon = *Plumeria retusa* (Lam.) et *P. stellata* (Pichon) Mgf. (= *T. stellata* Pichon). Le présent mémoire se rapporte aux alcaloïdes du *Pandaca ochrascens*.

RESULTATS

Le *Pandaca ochrascens* est une espèce nouvelle, récemment décrite par Markgraf.[4] Notre étude porte sur les feuilles, écorces de tige et de racine d'un échantillon (Herbier no. 789 M.-M.D) conforme à l'holotype de Razafindrambao (Herbier no. 584) et récolté par l'un de nous (M.-M.D) dans la réserve de Betampona aux environs de Tamatave. La même méthode d'extraction est appliquée aux diverses parties de la plante: la poudre alcalinisée par l'ammoniaque est extraite par l'éther; une purification par passage en phase aqueuse acide des bases, suivi d'alcalinisation et d'une nouvelle extraction par l'éther fournit, par

* Centre Orstom de Tananarive, Madagascar.

[1] HOIZEY, M. J., QUIRIN, F. et OLIVIER, L. (1971) *Plantes Médic. Phytothér.* **5**, 99.

[2] HOIZEY, M. J., OLIVIER, L., DEBRAY, M. M., QUIRIN, M. et LE MEN, J. (1970) *Ann. Pharm. Fr.* **28**, 127.

[3] MARKGRAF, F. (1970) *Adansonia* **10**, 23.

[4] MARKGRAF, F. (1972) *Adansonia* **12**, 217.

distillation les alcaloïdes totaux. Les rendements obtenus en alcaloïdes totaux par kg de poudre sont les suivants: feuilles: 16 g; écorces de tige: 13 g; écorces de racine: 27 g. La chromatographie sur colonne d'alumine des bases totales a permis d'isoler, dans le cas des feuilles, sept alcaloïdes désignés par les lettres *A* (10%), *B* (5%), *C* (< 1%), *D* (17%), *E* (3%), *F* (8%) et *G* (5%) et, dans le cas des écorces de racine, cinq alcaloïdes *H* (30%), *I*, *J*, *K* et *L*(chacun < 1%). (Les chiffres entre parenthèses indiquent les rendements par rapport aux alcaloïdes totaux). La faible quantité de bases totales isolées des écorces de tige n'a pas permis d'en faire une séparation sur colonne, mais une étude en CCM a montré que leur composition qualitative est analogue à celle des bases totales des écorces de racine. Deux alcaloïdes se retrouvent à la fois dans les feuilles et les écorces *A* = *H* et *D* = *I*. Plusieurs alcaloïdes ont été identifiés par comparaison directe avec des échantillons de références d'alcaloïdes connus: *A* = *H*: (−) ibogaïne; *B*: (−) ibogaline; *C*: (−) apparicine; *D* = *I*: (−) akuammicine; *E*: (+) épi-16 déhydro-14,15 vincamine; *J*: (+) akuammidine; *K*: (+) dihydrocondylocarpine; *L*: (−) ibolutéïne.

Nous rapportons ci-dessous la détermination de structure des deux alcaloïdes nouveaux *F* et *G*. On rappelera d'abord que selon Biemann et Friedmann-Spiteller[5,6] la fragmentation en spectrométrie de masse des alcaloïdes de type *Iboga* fournit essentiellement les ions M^+-15, *a*, *b*, *c*, *d* et *e* ainsi que l'ion M^+-18 dans le cas des alcaloïdes hydroxylés en 19: R_3 = OH (Structure 1 et Tableau 1).

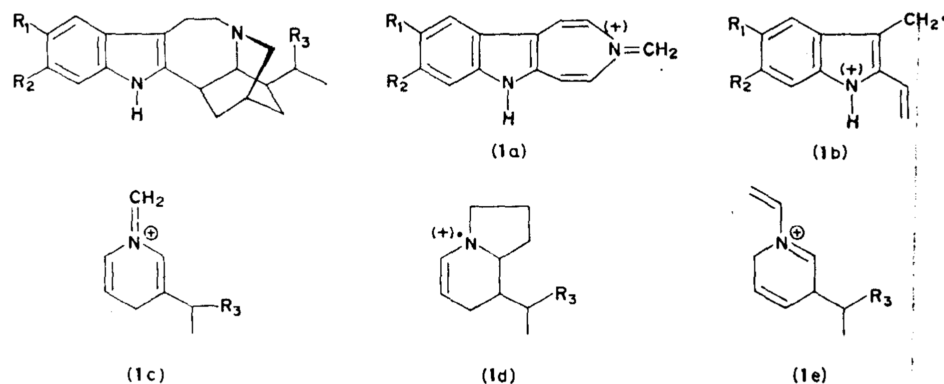


FIG. 1. SCHEMA DE FRAGMENTATION DES ALCALOÏDES DU TYPE *Iboga*.

TABLEAU 1. SPECTRES DE MASSE DE L'IBOXYGAÏNE, L'IBOXYGALINE ET DES ALCALOÏDES *F* ET *G*

Alcaloïdes	R_1	R_2	R_3	M^+	M-15	M-18	*a*	*b*	*c*	*d*	*e*	Références
Iboxygaïne	OMe	H	OH	326	311	308	225	186	138	165	152	5,6
Alcaloïde "F" épi-19 iboxygaïne	OMe	H	OH	326	311	308	225	186	138	165	152	*
Iboxygaline	OMe	OMe	OH	356	341	338	255	216	138	165	152	9 et*
Alcaloïde "G" épi-19 iboxygaline	OMe	OMe	OH	356	341	338	255	216	138	165	152	*

* Mesures personnelles.

[5] BIEMANN, K. et FRIEDMANN-SPITELLER, M. (1961) *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4805.
[6] BIEMANN, K. et FRIEDMANN-SPITELLER, M. (1961) *Tetrahedron Letters* 68.

Alcaloïde F (*épi-19 iboxygaïne = (19R) hydroxy-19 iboxygaïne**)

L'alcaloïde *F*, cristallisé dans l'acétone, *F*: 165°, répond à la formule $C_{20}H_{26}O_2N_2$ (M^+ 326). Son mode de fragmentation, identique à celui de l'iboxygaïne, (Tableau 1) indique qu'il s'agit très vraisemblablement d'un isomère structural de l'iboxygaïne. L'un des atomes d'oxygène doit être engagé dans un groupement méthoxyle aromatique-RMN: Ar OMe, *s*, 3,86 p.p.m.; MS ions *a* 225 et *b* 186-fixé en position 10 UV: 228 (4,36) 288 (3,89). Le second atome d'oxygène doit être fixé sur la partie alicyclique de la molécule-MS. ions *c*, *d* et *e* à 138, 165 et 152-et engagé dans un groupement hydroxyle lié au C(19)-MS: ion M^+-18, *m/e* 308; RMN *d*, 3 protons à 1,27 p.p.m., *J* 6,5 Hz. Une corrélation chimique confirme que l'alcaloïde *F* est effectivement un diastéréoisomère de l'iboxygaïne: la tosylation de l'alcaloïde *F*, suivie de réduction par l'aluminohydrure de lithium du dérivé formé, fournit un produit identique en tous points à la (−) ibogaïne. Cette corrélation précise la configuration absolue† de l'alcaloïde *F* et fixe la configuration relative C_{20}–Hα, inchangée au cours de la réaction précitée. L'alcaloïde *F* apparaît ainsi comme l'épi-19 iboxygaïne. La configuration R du C_{19} sera ci-dessous précisée dans la discussion.

Alcaloïde G (*épi-19 iboxygaline = (19R) hydroxy-19 ibogaline*)

En 1967, Hootele prépare à partir de l'hydroxy-19 conopharyngine, une hydroxy-19 ibogaline dont il détermine la structure et la configuration absolue.[9] Avec l'accord de l'auteur et par analogie avec le terme d'iboxygaïne, nous appellerons cet alcaloïde l'iboxygaline. L'alcaloïde *G* cristallisé dans l'éther, *F* 215°, répond à la formule $C_{21}H_{28}O_3N_2$ (M^+ 356). Les similitudes frappantes entre les spectres de masse et de RMN (Tableau 1 et 2) de l'iboxygaline et de l'alcaloïde *G* ainsi que la superposition de leurs spectres UV: 227 (4,50) 304 (4,02) indiquent clairement que ces deux alcaloïdes sont des diastéréoisomères. La réduction par l'aluminohydrure de lithium du dérivé tosylé de l'alcaloïde *G* engendre la (−) ibogaline. Cette corrélation chimique confirme que l'alcaloïde *G* est bien l'épi-19 iboxygaline dont la configuration R du carbone C_{19} va à présent être discutée.

DISCUSSION

A propos des alcaloïdes du type *Iboga* hydroxylés sur le carbone secondaire de la chaîne latérale se trouve posé le problème de la détermination de la configuration absolue du C_{19}. Comme cela avait été remarqué[10] et comme on le constatera sur le Tableau 2, les diastéréoisomères connus se séparent nettement en deux groupes très distincts en fonction de la position en RMN du doublet du méthyl terminal: le premier groupe *b*, présentant un doublet à 1,10–1,12 p.p.m. et le second *c*, un doublet à 1,27–1,28 p.p.m. En utilisant la méthode des différences de rotations moléculaires ΔM_D Poisson *et al.*[10] ont établi, en se référant à la chaîne latérale du pregnane, les configurations 19 S de la voacangine et 19 R de l'épivoacangarine.

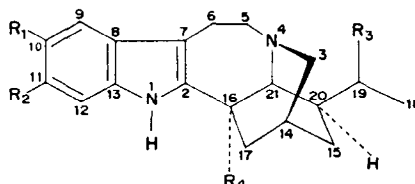
* On utilise ici la numérotation biogénétique préconisée par Le Men et Taylor.[7]
† La configuration absolue retenue est celle récemment établie par Blaha, Koblicova et Trojanek.[8]

[7] LE MEN, J. et TAYLOR, W. I. (1965) *Experientia* **21**, 508.
[8] BLAHA, K., KOBLICOVA, Z. et TROJANEK, J. (1972) *Tetrahedron Letters* 2763.
[9] HOOTELE, C. (1967) Thèse belge, "Contribution à la connaissance des alcaloïdes indoliques" 34.
[10] POISSON, J., PUISIEUX, F., MIET, C. et PATEL, M. B. (1965) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3549.

Tableau 2. Alcaloïdes du type *Iboga* 19-hydroxylés.

Groupe	Alcaloïdes	Configu-ration du $C_{(19)}$	Structure (1) R_1	R_2	R_3	R_4
a	Voacangine	—	OMe	H	H	COOMe
b	Voacangarine	19-S	OMe	H	OH	COOMe
c	Épi-19 voacangarine	19-R	OMe	H	OH	COOMe
a	Ibogaïne	—	OMe	H	H	H
b	Iboxygaïne	19-S	OMe	H	OH	H
c	Alcaloïde "F" Épi-19 iboxygaïne	19-R	OMe	H	OH	H
a	Ibogaline	—	OMe	OMe	H	H
b	Iboxygaline	19-S	OMe	OMe	OH	H
c	Alcaloïde "G" Épi-19 iboxygaline	19-R	OMe	OMe	OH	H
a	Isovoacangine	—	H	OMe	H	COOMe
b	Isovoacristine	19-S	H	OMe	OH	COOMe
a	Coronaridine	—	H	H	H	COOMe
b	Heyneanine	19-S	H	H	OH	COOMe
a	Tabernanthine		H	OMe	H	H
b	Isoiboxygaïne	19-S	H	OMe	OH	H

* Mesures personnelles. † M_D en série stéroïde: pour 20-S + 15°; pour 20-R − 43°.



Sur la base du même raisonnement, à l'aide des données de la littérature et de mesures personnelles, nous avons élargi cette application. Comme on le constatera à la lecture du Tableau 2 la prise en considération des ΔM_D conduit encore à la séparation des diastéréoisomères en deux groupes *b* et *c* parallèles à ceux distingués sur la base de la RMN. Les légères dispersions constatées: variations du ΔM_D (b)-(a) de + 43° à + 72° dans le premier groupe *b* et du ΔM_D (c)-(a) de −5° à −26° dans le second groupe *c*, sont à mettre sur le compte des erreurs expérimentales inhérentes à ce genre de mesures.[18] Les valeurs trouvées en série *Iboga* s'écartent des valeurs observées en série stéroïde sans doute à cause de la proximité de l'atome d'azote basique. Il semble néanmoins possible, sur la base de

[11] Cava, M. P. et Mowdood, S. K. (1965) *Chem. Ind.* 2064.
[12] Govindachari, T. R., Joshi, B. S., Saksena, A. K., Sthi, S. S. et Viswanathan, N. (1965) *Tetrahedron Letters* 3873.
[13] Schuler, B. O. G., Verbeck, A. A. et Warren, F. L. (1958) *J. Chem. Soc.* 4776.
[14] Stauffacher, D. et Seebeck, E. (1958) *Helv. Chim. Acta* **41**, 169.
[15] Goutarel, R., Percheron, F. et Janot, M.-M. (1958) *C.R. Acad. Sci. Fr.* **246**, 279.
[16] Neuss, N. (1959) *J. Org. Chem.* **24**, 2047.
[17] Kupchan, S. M., Cassady, J. M. et Telang, S. A. (1966) *Tetrahedron Letters*, 1251.
[18] Dans le cas de l'ibogaïne, le pouvoir rotatoire évolue très rapidement dans l'appareil sous l'effet du rayonnement. La mise en solution (C = 0,2) et la lecture polarimétrique doivent être réalisées dans le minimum de temps (quelques minutes).

CARACTÉRISTIQUES DU SPECTRE DE RMN ET ΔM_D

RMN $C(OH)(H)\underline{CH_3}$	Ref.	PM	$[\alpha]_D$‡	Ref.	M_D	ΔM_D†
—	—	368	−42°	(13)*	−154	b-a = +43°
1,11	(10)	384	−29°	(14)	−111°	c-a = −26°
1,28	(10)	384	−47°	(10)	−180°	b-c = +69°
—	—	310	−27°	*(18)	−83°	b-a = +67°
?	—	326	−5°	(15)	−16°	c-a = − 5°
1,27	*	326	−27°	*	−88	b-c = −72°
—	—	340	−43°	(16)*	−146°	b-a = ?
1,12		356	—	—	—	c-a = −25°
1,27	*	356	−48°	*	−171	b-c = ?
—	—	368	−38°	*	−139°	b-a = +62°
1,10	(11)	384	−20°	(11)	−77°	—
—	—	338	−37°	*	−124°	b-a = +57°
1,11	(12)	354	−19°	(17)*	−67	—
—	—	310	−35°	*	−108°	b-a = +72°
?	—	326	−11°	(11)	−36°	

‡ Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à 589 nm dans le chloroforme à des concentrations voisines de 1%.

ces données de RMN et de ΔM_D, d'affirmer que la voacangarine, l'iboxygaïne, l'iboxygaline, l'isovoacristine, l'heyneanine et l'isoiboxygaïne appartiennent à la série 19 S alors que l'alcaloïde *F* ou épi-19 iboxygaïne et l'alcaloïde *G* ou épi-19 iboxygaline appartiennent, tout comme l'épi-19 voacangarine, à la série 19 R et correspondent respectivement à la (19 R) hydroxy-19 ibogaïne et à la (19 R) hydroxy-19 ibogaline. Ainsi se trouvent complétement établies les structures des deux nouveaux alcaloïdes extraits du *P. ochrascens*.

Au plan de la chimiotaxinomie, le *P. ochrascens* se range dans le groupe des espèces de *Pandaca* riches en alcaloïdes du type *Iboga*, mais par la présence accessoire de faibles quantités de condylocarpine et d'épi-16 dehydrovincamine, il constitue, avec diverses espèces de *Catharanthus* et *Conopharyngia*, l'une des rares espèces d'apocynacées renfermant simultanément des alcaloïdes indoliques des trois types fondamentaux.

EXPERIMENTALE

Extraction des alcaloïdes totaux. 1,65 kg de poudre de feuilles de *Pandaca ochrascens*, alcalinisés avec 990 ml NH_3 au demi, sont après macération d'une nuit, lixiviés par 30 l. EtOAc. Les solns organiques d'extraction sont épuisées par 16 l. 2% H_2SO_4. Après décantation, les solutions sulfuriques réunies sont alcalinisées (NH_3) et épuisées par 8 l. $CHCl_3$. Les solns chloroformiques lavées (H_2O) et séchées (Na_2SO_4) sec. abandonnent par distillation complète du solvant, un résidu alcaloïdique pesant 25,9 g. Le rendement en alcaloïdes totaux est de 16 g/kg de feuilles. Par la même technique, ont été extraits les alcaloïdes totaux des écorces de racine et des écorces de tige: Rdt 27,7 g/kg et de 13 g/kg.

Fractionnement des alcaloïdes totaux. 25 g D'alcaloïdes totaux issus des feuilles sont chauffés au reflux avec 300 ml de C_6H_6. Après élimination d'un insoluble de 1,4 g, la solution benzénique est chromatographiée sur une colonne de 980 g d'alumine Merck d'activité III, en recueillant des fractions successives de 790 ml. L'élution progressive, réalisée par des solvants purs ou en mélange, selon le schéma de fractionnement suivant, conduit à l'isolement* successif de sept alcaloïdes désignés par les lettres *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F* et *G*-fraction 1 (C_6H_6) 3,1 g: *A*[a]

* [a]L'alcaloïde a été isolé par cristallisation; [b]l'alcaloïde a été isolé par chromatographie préparative sur plaque.

(1,6 g); fraction 2 (C_6H_6–Et_2O, 99-1) 3,03 g, *B*[b] (55 mg), *C*[b] (4 mg), *D*[a] (1,25 g); fraction 3 (C_6H_6–Et_2O, 95-5) 1,72 g: *D*[a] (1,26 g); fraction 4 (C_6H_6–Et_2O, 99-10) 2,81 g: *D*[a] (0,32 g); fraction 5 (C_6H_6–Et_2O, 80-20) 2,20 g: mélange non résolu; fraction 6 (Et_2O) 2,37 g: *E*[b] (8 mg), *F*[b,a] (226 mg) et *G*[b,a] (40 mg). La même technique, appliquée aux alcaloïdes totaux des écorces de racine, a conduit à l'isolement successif des alcaloïdes *H*, *I*, *J*, *K* et *L*.

Caractères des alcaloïdes purs isolés. Alcaloïde A = *alcaloïde* H. (−) Ibogaïne ($C_{20}H_{26}O\,N_2$), F 152°, $[\alpha]_D$ −27° ($CHCl_3$ c = 0,2), UV (MeOH) λ_{max} nm (Log ϵ) 227 (4,35) 298 (3,99), IR: pas de bande carbonyle; MS: M^+ 310, principaux pics à *m/e* 295 (12%) −281 (4%) −225 (50%) −186 (24%) −149 (40%) −136 (100%) −135 (70%) −123 (10%) −122 (50%).

Alcaloïde B: (−) *iboguline*. ($C_{21}H_{28}O_2N_2$), amorphe, $[\alpha]_D$ −35° ($CHCl_3$ c = 1) UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,38) 304 (3,98); IR: pas de bande carbonyle, MS: M^+ 340 principaux pics à *m/e* 325 (15%) −311 (4%) −225 (49%) −216 (15%) −204 (14%) −149 (43%) −136 (100%) −135 (47%) −124 (83%) −122 (32%).

Alcaloïde C: (−) *apparicine*. ($C_{18}H_{20}N_3$), amorphe, UV (EtOH) λ_{max} à 305 nm, IR: absence de bande carbonyle; MS: M^+ 264 principaux pics à *m/e* 249 (26%) −235 (35%) −222 (53%) −221 (46%) −220 (40%) −208 (60%) −206 (44%) −194 (30%) −180 (30%) −167 (26%) −154 (28%) −130 (16%) −128 (18%) −85 (53%) −83 (100%).

Alcaloïde D = *alcaloïde* I. Akuammicine ($C_{20}H_{22}O_2N_2$), *F* 173°, $[\alpha]_D$ −744° (EtOH, c = 1); UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ) 230 (4,03) 300 (4,05), 330 (4,20); IR: bandes à 1600 et 1660 cm^{-1}.; MS: M^+ 322, principaux pics à *m/e* 307 (10%) −263 (20%) −121 (100%).

Alcaloïde E. (+) Epi-16 dehydro-14,15 vincamine ($C_{21}H_{24}O_3N_2$), amorphe, $[\alpha]_D$ +40° ($CHCl_3$, c = 0,475); IR: bande à 1720 cm^{-1}; MS: M^+ 352, principaux pics à *m/e* 337 (4%) −334 (8%) −323 (32%) −319 (11%) −305 (34%) −293 (40%) −292 (100%) −291 (44%) −263 (74%) −261 (40%) −250 (33%) −235 (72%) −224 (25%) −206 (28%) −180 (18%) −170 (20%) −169 (22%) −168 (18%) −167 (19%) −124 (20%).

Alcaloïde F: (−) *épi-19 iboxygaïne*. ($C_{20}H_{26}O_2N_2$), *F* 163–165°, $[\alpha]_D$ −27° ($CHCl_3$, c = 1); UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ) 228 (4,36), 288 (3,89); IR: pas de bande carbonyle; MS: M^+ 326, principaux pics à *m/e* 311 (60%) −308 (90%) −293 (10%) −281 (16%) −225 (50%) −186 (35%) −165 (16%) −152 (60%) −151 (30%) −138 (15%) −122 (27%); RMN *d* (3H) 1,27 ppm (*J* 6,5 Hz), *s* 3H) 3,86 ppm *s* (1H) 8,20 ppm, entre 6,8 et 7,2 ppm (3H aromatiques).

Alcaloïde G: *épi-19 iboxygaline*. ($C_{21}H_{28}O_3N_2$) *F* 212–215°, $[\alpha]_D$ −48° ($CHCl_3$, c = 0,5); UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ) 227 (4,50) 304 (4,02); IR: pas de bande carbonyle: MS: M^+ 356, principaux pics à *m/e* 341 (23%) −338 (100%) −323 (19%) 311 (11%) −295 (26%) −263 (14%) −255 (33%) −232 (14%) −216 (23%) −204 (22%) −185 (34%) −152 (41%) −138 (15%) −134 (25%) −122 (30%)-; RMN: *d* (3H) 1,27 ppm (*J* 6,5 Hz), deux *s* (3H) 3,88 et 3,92 ppm, *s* 7,9 ppm, entre 6,80 et 6,91 ppm (2H aromatiques).

Action du chlorure de tosyle sur l'épi-19 iboxygaïne et réduction du dérivé tosylé. Ibogaïne 57 mg, d'épi-19 iboxygaïne en solution dans 1 cm^3 de pyridine anhydre sont mis à réagir 24 hr à la temp ordinaire avec 151 mg de chlorure de tosyle fraichement recristallisé dans le cyclohexane. Après addition de 50 ml H_2O glacée, le mélange est alcalinisé par NaOH et extrait 5 × 40 ml $CHCl_3$. Après lavage (H_2O) et dessiccation, la solution chloroformique fournit par distillation, un résidu de 92 mg. Le dérivé tosylé brut ainsi obtenu et 50 mg de $LiAlH_4$ sont mis en solution dans 10 cm 3 de tétrahydrofuranne et l'ensemble est porté au reflux pendant 6 h. Après addition de 100 ml Et_2O et 2 g Na_2SO_4, l'ensemble est filtré. La solution organique fournit, par distillation, un résidu de 52 mg dont le constituant majeur (28 mg), isolé par chromatographie préparative sur plaque, s'avère identique (UV, IR, MS, α_D et c.c.m.) à la (−) ibogaïne. Par un procédé analogue l'épi-19 iboxygaline conduit à la (−) ibogaline.